

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 1 月 17 日 (17.01.2002)

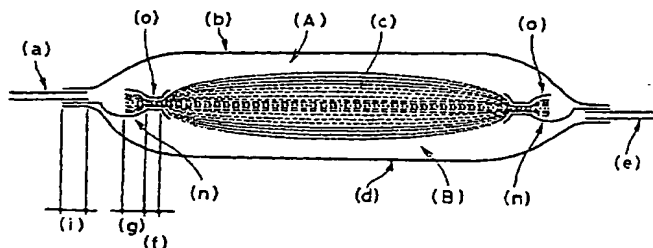
PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/04045 A1

- (51) 国際特許分類: A61M 1/34, A61J 1/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/05964
- (22) 国際出願日: 2001 年 7 月 10 日 (10.07.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-208738 2000 年 7 月 10 日 (10.07.2000) JP
特願2000-209811 2000 年 7 月 11 日 (11.07.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭メディカル株式会社 (ASAHI MEDICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8482 東京都千代田区神田美土代町9-1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岡慎一郎 (OKA, Shin-ichiroh) [JP/JP]; 〒870-0163 大分県大分市明野南3丁目12-1 Oita (JP). 松浦良暢 (MATSUURA, Yoshimasa) [JP/JP]; 〒870-0303 大分県大分市里2620 グリーンコート旭2号 Oita (JP). 横溝朋久 (YOKOMIZO, Tomohisa) [JP/JP]; 〒870-0241 大分県大分市庄境1-44 シークハイツ401 Oita (JP).
- (74) 代理人: 藤野清也, 外 (FUJINO, Seiya et al.); 〒160-0004 東京都新宿区四谷1丁目2番1号 三浜ビル8階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BLOOD PROCESSING FILTER

(54) 発明の名称: 血液処理フィルター



(57) Abstract: A flexible blood filter allowing smooth flow of a fluid and being excellent in peelability, pressure-resistance and centrifugal resistance. The blood processing filter, which consists of a first filter member for eliminated coagulated matters from blood and a second filter member for eliminating leucocytes provided in the downstream of the first filter member, is characterized in that the fluid permeability ranges from 3 to 40 cc/cm²/sec per cm of the thickness between the second filter member and a container located in the outlet side.

[続葉有]

WO 02/04045 A1

明 細 書

血液処理フィルター

〔技術分野〕

本発明は、血液から凝集物や白血球等の好ましくない成分を除去する為の血液処理フィルターに関する。特に、輸血用の全血製剤、赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤などから副作用の原因となる微小凝集物や白血球を除去する目的で用いられる、精密で使い捨ての血液処理フィルターに関するものである。

〔背景技術〕

ドナーから採血された全血は、全血のまま輸血に用いられることは少なく、赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤等の成分に分離され、貯蔵された後に輸血されるのが一般的である。また、これらの血液製剤に含まれる微小凝集物や白血球が種々の輸血副作用の原因となることから、輸血の前にこれらの好ましくない成分を除去してから輸血する機会が増えている。近年は特に白血球除去の必要性が広く認識され、欧州では、全ての輸血用血液製剤に白血球除去処理を施し、その後に輸血に用いることを法制化している国もある。

血液製剤から白血球を除去する為の方法としては、血液製剤を白血球除去フィルターで処理するのが最も一般的である。従来、この白血球除去フィルターによる血液製剤の処理は、輸血操作を行う際にベッドサイドで行われることが多かったが、近年では白血球除去製剤の品質管理、及び白血球除去処理の有効性向上の為に、血液センターにおいて保存前に行われることが一般的になりつつある。

ドナーから採血し、複数の血液成分に分離し、各血液成分を貯蔵するために、典型的には2つから4つの可撓性のバッグとこれらを接続する導管、抗凝固剤、赤血球保存液、採血針等から構成される採血分離セットが以前より使われているが、上記の「保存前白血球除去」に好適に使用されうるシステムとして、これらの採血分離セットに白血球除去フィルターを組み込んだものが広く使われており、「クローズドシステム」または「一体型システム」等

器との接合部位またはフィルター要素とシート状フレームとの接合部位には、該接合を剥がそうとする力が常に加わることになる。

また、白血球除去フィルターを採血分離セットと共に遠心する場合にも、フィルター要素とシート状フレーム、またはフィルター要素と可撓性容器との接合部位を剥がそうとする力が加わる場合がある。一例として、米国等で典型的に用いられる容量が1リットルの円筒状遠心カップを用いて遠心操作を行う場合を述べる。この遠心カップの中に、抗凝固処理された全血製剤約570 mLの入った軟質ポリ塩化ビニル製の血液バッグ、血液処理フィルター、約100 mLの赤血球保存液の入った軟質ポリ塩化ビニル製のバッグ、遠心後に多血小板血漿を移すための空のバッグと、血液処理フィルターで処理した後の血液を収納するための空バッグをこの順に配置し、遠心する場合を想定する。各バッグとフィルターとを繋ぐ軟質ポリ塩化ビニル製の導管は、バッグやフィルターとの間に適宜配置される。それぞれのバッグとフィルターは、遠心力によって遠心カップ底面に押しつけられるが、この作用によって全血製剤の入ったバッグと赤血球保存液の入ったバッグは変形し膨らもうとする。この結果、両者に挟まれた可撓性の血液処理フィルターは、しばしば血液バッグに押しつぶされたり、膨らんだ血液バッグの形状に沿って変形させられることがあり、前記の風船のように容器が膨らむ場合とはメカニズムは異なるが、結果的に同様にフィルター要素とシート状フレーム、またはフィルター要素と可撓性容器との接着部位を剥がそうとする力が加わることになる。

通常容器またはフレーム材料として広く用いられている軟質塩化ビニルやポリオレフィン、フィルター要素として広く使われているポリエステル繊維やポリウレタン多孔質体などの材料に対して殆ど接着性を有さない。この為、これらの接合部位は比較的弱い力によって容易に剥離しやすい問題を抱えているが、前記したEP0526678、特開平11-216179号公報、特開平7-267871号公報、WO 95/17236等、これまでに開示された可撓性フィルターにおいては、この問題の認識も、またこの問題に対して如何に対処すべきかも記載されていなかった。

実際、市販されているフレーム溶着型のフィルターは、フィルター要素と

質容器と可撓性のシート状フレームを溶着する際の解決策に限定されたものである。すなわち、容器材料とシートフレーム材料との溶着には、容器内面が凹凸を有していても支障がないが、容器材料とフィルター要素とを直接溶着しようとする場合には、容器内面の凹凸が溶着不良を起こす危険があり、必ずしも満足すべきものではなかった。

[発明の開示]

本発明の課題は、濾過時に生ずる入り口側の陽圧によってフィルター要素が出口側容器に押しつけられ、さらに出口側の陰圧によって出口側容器がフィルター要素に密着しても、血液の流れが阻害される恐れのない可撓性の血液処理フィルターを提供するとともに、耐圧性、耐剥離性に優れ、濾過時の圧力や遠心操作時のストレスに対しても十分な強度を持つ可撓性の血液処理フィルターを提供することにある。さらにはスクイーピング操作やポンプによる急速濾過で発生する更に高い圧力にも耐えて、リークや破裂や剥離を生じない可撓性の血液処理フィルターを提供する事にある。

発明者らは上記の課題を解決するために鋭意研究した結果、出口側容器と接する最下流の位置に特定の特性を有するフィルター要素を特定の厚みで配置すると、可撓性容器を有する血液処理フィルターにおいて、血液の流れが阻害されないことを見出し、本発明に至った。また、出口側容器と接する最下流の位置に特定の特性を有するフィルター要素を特定の厚みで配置すると、フレーム溶着型、容器溶着型のいずれのフィルターにおいても、血液の流れが阻害されないばかりか耐圧性、耐剥離性の面において格段に優れた特性を発揮しうることを見出し、さらに驚くべきことには、入口側の重力落差がほぼ無くなってからも良好な血液の流れを維持することで、濾過終了間際の回収時間を短縮できることを見出し、本発明に至った。

また、本発明者らは耐圧性、耐剥離性に関する研究をさらに進めた結果、可撓性のシート状フレームまたは可撓性容器とフィルター要素との接合部位において、フィルター要素の一部がシート状フレームまたは容器の材料によって包埋されたごとき複合材料様の層を形成し、かつ該複合材料層の厚みが

この血液処理フィルターは、シート状フィルター要素の周縁部近傍全周と少なくとも1枚のシート状フレームとが接合された第一のシール区域と、第一のシール区域の外側全周に渡って入口側可撓性容器、少なくとも1枚のシート状フレーム、及び出口側可撓性容器が一体化されて形成された第二のシール区域を有することが好ましい（これらの血液処理フィルターを、以下、「フレーム溶着型三要素フィルター」と称することがある。）。

さらに、本発明は、血液の入口と出口とを有する可撓性容器と、血液から好ましくない成分を除去するためのシート状フィルター要素とからなり、血液の入口と出口とがフィルター要素によって隔てられている血液処理フィルターにおいて、シート状フィルター要素の周縁部近傍全周と可撓性容器とが一体化されて形成されたシール区域を有し、シール区域の断面は、血液の入口側から出口側にかけて、入口側可撓性容器材料のみからなる層、入口側可撓性容器材料とフィルター要素材料とが混在している入口側複合材料層、フィルター要素材料のみからなる層、出口側可撓性容器材料とフィルター要素材料とが混在している出口側複合材料層、出口側可撓性容器材料のみからなる層の、少なくとも5層からなり、入口側複合材料層、出口側複合材料層の厚みが、いずれも0.15～0.4 mmであることを特徴とする血液処理フィルターにも関するものである（以下、本発明における「容器溶着型複合層フィルター」と称することがある。）。

さらにまた本発明は、複合材料層を有する血液処理フィルターにおいて、さらに、血液の入口側可撓性容器及び／又は出口側可撓性容器と、シート状フィルター要素との間に、少なくとも1枚の可撓性のシート状フレームを有していて、血液の入口と出口がフィルター要素および少なくとも1枚のシート状フレームによって隔てられていて、シート状フィルター要素の周縁部近傍全周と少なくとも1枚のシート状フレームとが接合された第一のシール区域と、第一のシール区域の外側全周に渡って入口側可撓性容器と出口側可撓性容器、および少なくとも1枚のシート状フレームとが一体化されて形成された第二のシール区域とを有し、第一シール区域の断面は、シート状フレーム材料のみからなる層、シート状フレーム材料とフィルター要素材料とが混在してい

本発明に用いる可撓性容器は、可撓性の合成樹脂製のシート状または円筒状成型物から形成されるのが好ましく、更に熱可塑性樹脂であることが好ましい。

血液の入口と出口は、射出成型などの方法によりあらかじめ可撓性容器と一体化して形成させてもよく、あるいは、押し出し成型されたシート状フィルムや円筒状のフィルム成型物に穴やスリットを形成し、ここに、別途射出成型や押出成型などにより成型された入口用と出口用の部品を、接着剤やヒートシールあるいは高周波溶着などの公知の技術によって、液密かつ連通させた状態で接続させても良い。蒸気滅菌時に容器変形が起こりにくく、製造工程が容易であるという理由から後者がより好ましい。

また、フィルターがシート状フレームを有するときには、シート状または円筒状のフィルムとシート状フレームとの間に、血液の入口及び出口となりうる管状物を挿入して貼り合わせることにより、形成しても良い。

また、シート状または円筒状のフィルムに管状物を含む入口用及び出口用の部品を液密に取り付ける場合、入口用及び出口用の部品の材質は、シート状または円筒状のフィルムと同質でも良く、別の材質でも良い。別の材質であるとき、入口と出口がそれぞれシート状または円筒状のフィルムと隙間無く液密に接合可能で取扱性等に支障がなければ、材質は特に限定されない。しかし、大量生産に適するヒートシールや高周波溶着により接合する場合は、シート状または円筒状のフィルムと熱的及び電氣的性質が近いものが好ましい。

軟質塩化ビニルのような誘電率の比較的高い材料同士の場合には高周波溶着により好適な接合が可能であり、ポリオレフィンのような誘電率が低く低融点の材料同士の場合にはヒートシールにより好適な接合が可能である。

本発明の可撓性容器またはフレーム状シートは、フィルター要素と熱的及び電氣的性質が類似したものが良い。例えば、軟質ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリエチレン及びポリプロピレンのようなポリオレフィン、スチレン-ブタジエーン-スチレン共重合体の水添物、スチレン-イソプレン-スチレン共重合体またはその水添物等の熱可塑

みが極めて薄い場合など、前記試験の標準的な方法では第三フィルター要素1枚の通気度を測定し難い場合があるが、このような場合には複数枚を積層したり、通気度を測定する試験片の面積の一部をマスクして測定した後、1枚当たり、標準面積当たりの数値に換算する。

この第三フィルター要素の存在により、フィルター入口側の陽圧及びフィルター出口側の陰圧によってフィルター要素が出口側容器と密着した状態であっても、第二のフィルター要素を通過した血液が血液出口に向かう際、血液が第三フィルター要素内をフィルター要素の厚み方向に対して直角の方向に流れることが出来、濾過や回収に掛かる時間を短縮することが出来る。

厚み1 cmに換算したときの通気度が3 cc/cm²/秒未満の場合には、第二フィルター要素を通過した血液の上記直角方向の流れが十分に得られず、濾過時間、特に回収時間が長くなってしまう。また、40cc/cm²/秒を超える場合には、十分な耐圧性、耐剥離性が得られない場合があり、不適である。

厚み1 cmに換算したときの通気度は3.5～10 cc/cm²/秒の範囲がより好ましく、4～9 cc/cm²/秒の範囲が最も好ましい。

また、第三のフィルター要素の厚みが0.04 cm未満の場合には、上記直角方向の流れが不十分となり、濾過時間が延びる為、不適である。逆に第三のフィルター要素の厚みが0.25 cmを超える場合には、濾過時間や回収時間の短縮効果がそれ以上得られなくなるか、むしろ第三フィルター要素自身の抵抗が大きくなることによって、却って濾過時間、特に回収時間が延びる傾向を示すとともに、いたずらに血液製剤のロスを増大させる結果になる。

第三のフィルター要素の厚みは0.05～0.20 cmであることがより好ましく、0.06～0.15 cmであることが最も好ましい。

本発明のフィルター要素には、不織布や織布、メッシュなどの繊維状多孔性媒体や、三次元網目状連続細孔を有する多孔質体などの公知の濾過媒体を用いることができる。これらの素材としては、例えば、ポリプロピレン、ポリエチレン、スチレンーイソブチレンーstyrene共重合体、ポリウレタン、ポリエステル、等が挙げられる。

第一のフィルター要素と第二のフィルター要素には通常、繊維径や孔径が

が数mm程度の幅で残存することになるので、確実にシールができ安定性に優れるため、より好ましい。

第一のシール区域では、全てのフィルター要素が可撓性容器またはシート状フレームと一体化されている必要はない。本発明の三要素フィルターにおいては、少なくとも第二のフィルター要素、及び第二のフィルター要素と接する第一のフィルター要素の一部、第二のフィルター要素と接する第三のフィルター要素の一部は一体化されていることが好ましく、全てのフィルター要素が一体化されていることがさらに好ましい。一体化されるべき第一のフィルター要素及び第三のフィルター要素は、一体化される容器またはシート状フレームの厚みに対して50～1,000 % の厚みを有することが好ましく、70～500%であることがより好ましく、100～250%であることがさらに好ましい。なお、容器またはシート状フレームの厚みは、本来接合される前の第一のシール区域相当部位の厚みで定義されるべきものであるが、接合された後でも、シール区域に隣接する容器材料またはシート状フレーム材料の、シール区域より内側の部位の厚みをもって、第一のシール区域相当部位の厚みに代えても良い。

また本発明の容器溶着型複合層フィルターにおいては、第一のシール区域の断面が、血液の入口側から出口側にかけて、入口側容器材料のみからなる層、入口側容器材料とフィルター要素材料とが混在している入口側複合材料層、フィルター要素材料のみからなる層、出口側容器材料とフィルター要素材料とが混在している出口側複合材料層、出口側容器またはシート状フレームのみからなる層の、少なくとも5層からなり、入口側複合材料層、出口側複合材料層の厚みが、ともに0.15～0.4 mmである。

また、フレーム溶着型複合層フィルターにおいては、第一シール区域の断面が、シート状フレーム材料のみからなる層、シート状フレーム材料とフィルター要素材料とが混在している複合材料層、フィルター要素材料のみからなる層の、少なくとも3層からなり、複合材料層の厚みが、0.15～0.4 mmである。1枚のシート状フレームとフィルター要素とを接合する場合には、シート状フレームをフィルター要素の上流側に配置させても、下流側に配置

前述したように、容器またはフレーム材料として広く用いられている軟質ポリ塩化ビニルやポリオレフィン等は、フィルター要素として広く使われているポリエステル繊維やポリウレタン多孔質体などの材料に対して殆ど接着性を有さない。

容器溶着型のフィルターにおける入口側複合材料層を軟質ポリ塩化ビニルからなる容器材料と、ポリエステル繊維からなる第一フィルター要素とから高周波溶着技術を用いて形成させる場合を例にとつて、当該複合材料層の製造法とその特徴を説明する。出口側容器材料、フィルター要素、入口側容器材料の高周波溶着による接合は、これらの材料を積層して、高周波溶着用の金型に挟み、一定の圧力でプレスした後、高周波電流を印可する。高周波によって加熱された軟質ポリ塩化ビニルは軟化・熔融し、プレス圧力の作用によって第一フィルター要素の繊維の空隙に入り込んでゆく。この時第一フィルター要素は繊維が熔融する温度にまで十分に加熱されておらず、且つ容器材料よりも融点が高いため、繊維は熔融せずに残存し、その空隙に容器材料が入り込んで、繊維を容器材料で包埋したがごとき複合材料層が形成される。一方、内部のフィルター要素、例えば本発明における第二のフィルター要素は、フィルター要素全体の厚みに対してほぼ中央の部位から昇温し始める傾向を有する。この結果、当該フィルター要素は、入口側から容器材料が侵入してくるよりも早く高周波加熱によって融点に達し融け始め、やがて上記複合材料層と出会うまで融け広がる。出口側においても同様の経過を経て複合材料層が形成される結果、最終的に5層からなる第一シール区域が形成されるに至る。

複合材料層の厚みは、容器材料の侵入速度と、フィルター要素の熔融速度とのバランスによって決定される。しかし、フィルター要素が繊維径や孔径の異なる複数種類のフィルター要素からなる場合には、繊維径や孔径によって容器材料の侵入速度が影響を受けるため、複合材料層の厚みは、高周波溶着の条件以外にも多くの要因が関連した、極めて複雑な現象の結果として決定される。したがって、所望の複合材料層の厚みを形成するための条件は、予め実験によって求めておくのが望ましい。

い。このような場合には、第一シール区域の断面において、複合材料層とフィルター要素のみからなる層との境界線が、ミクロに複雑に入り組んだ構造(以下、「アンカー構造」と称することがある)を呈する。以上、繊維からなる第一フィルター要素内においてアンカー構造が形成される場合を例に説明したが、アンカー構造は、第二フィルター要素や第三フィルター要素内に形成されていても良く、また、三次元網目状連続細孔を有する多孔質体からなるフィルター要素内で形成されていても良い。

複合材料層の厚みの測定は、第一シール区域において、最も剥離し易い傾向を示す箇所を予め特定しておき、その断面を切り出した後、走査電子顕微鏡で反射電子像を観察する方法、走査電子顕微鏡観察とエネルギー分散型X線分析(EDX: Energy Dispersive X-Ray Analysis)を併用する方法、複合材料層を形成する材料の一方を選択的に溶解する溶剤を塗布する等のエッチング処理を施してから走査電子顕微鏡やレーザー顕微鏡で観察する方法等、種々の方法で行うことが出来る。アンカー構造を観察する場合には、走査電子顕微鏡で反射電子像を観察する方法が適する。容器溶着型フィルターにおいて、剥離し易い箇所を特定するには、血液の出口を鉗子で閉じた後に血液入口から加圧空気を送り込んで破裂させるのが簡便である(以下、バースト試験と称することがある)。

フレーム溶着型のフィルターに関しては、シート状フレームに該フレームと同一または類似のシート状材料を接合して、一旦容器溶着型フィルターと同様の構造を形成して、バースト試験を行う方法、インストロン型の万能引っ張り圧縮試験機を用いて第一シール区域各部における剥離強度を測定する方法等がある。第一シール区域は数mmの幅を有することが一般的であるが、当該幅内において複合材料層の厚みが異なる場合には、アンカー構造が観察される部位の厚みを数点測定し、その平均値をとる。アンカー構造の特定が困難な場合には、最大厚みを示す部位の値を複合材料層の厚みとする。

第一のシール区域の幅は、1～6mmが好ましく、2～5mmがより好ましく、3～4mmが更に好ましい。1mm未満では接着部分が線のようになり、高圧蒸気滅菌や粗暴な取り扱い等によってシール性を充分保てない危険があ

ールが好ましい。

第二のシール区域の幅は1～10 mmであることが好ましく、2～5 mmがより好ましい。1 mm未満の場合には、シールの信頼性が十分に保てない場合があり、溶着幅を必要以上に増やすことは材料の使用量がかさむことから10 mm以下が好ましい。

本発明の容器溶着型フィルターにおいては、シール区域の外側に、入口側可撓性容器材料と出口側可撓性容器材料とを全周に渡って一体化させた、第二のシール区域を形成させても良い。この場合、第二のシール区域と区別する目的で、容器とフィルター材料とを一体化したシール区域を容器溶着型フィルターにおける第一のシール区域と称することもある。濾過操作時の誤操作や粗暴な取り扱い、遠心操作のストレス等によって、もしも第一のシール区域が破損してリークを生じた場合にも、医療従事者が感染の危険にさらされたり、血液製剤が雑菌によって汚染されることを防止できることから、容器溶着型フィルターにおいても、第二のシール区域を形成させることが好ましい。

さらに、容器溶着型フィルターにおいては、第一のシール区域と第二のシール区域との間に非シール区域が存在することが、より好ましい。この際、非シール区域の幅は1～30 mmが好ましい。非シール区域を存在させることで、第一のシール区域にリークが生じた場合でも、容易にリークを検出することができる。

本発明の可撓性容器は、フィルム状シートから形成しても、円筒状フィルムから形成しても良いが、フィルム状シートから血液処理フィルターを構成する場合、二枚のフィルムシートの上にフィルター要素を挟むこともできるし、また一枚のフィルムシートを折り曲げて、その間にフィルター要素を挟むこともできる。

なお、容器溶着型のフィルターにおいては、一枚のフィルム状シートを折り曲げて、その間にフィルター要素を挟んで第一のシール区域を形成させた場合、全周に渡って第二のシール区域を形成せずとも、解放している三方のみをシールすれば上記の目的を達成することが出来るが、これも本発明の範

の間に配置された入口側の可撓性シート状フレーム（o）、および出口側可撓性容器（d）とシート状フィルター要素（c）との間に配置された出口側可撓性シート状フレーム（n）からなり、血液の入口（a）と出口（b）がフィルター要素（c）、および出口側のシート状フレーム（n）によって隔てられている血液処理フィルターにおいて、シート状フィルター要素の周縁部近傍全周と2枚のシート状フレームとが接合された第一のシール区域（f）と、第一のシール区域の外側全周に渡って入口側可撓性容器、出口側シート状フレーム、および出口側可撓性容器が一体化されて形成された第二のシール区域（i）とが形成されている。第一のシール区域（f）はフィルター要素（c）の最外周縁部よりもやや内側で形成され、第一のシール区域（f）の外側には、シールされないフィルター要素が残存（g）している。かくして、フィルター要素（c）最上流部と入口側容器（b）、出口側シート状フレーム（n）に囲まれ、ここに血液入口（a）が連通した上流室（A）と、フィルター要素（c）最下流部と出口側容器（d）、出口側シート状フレーム（n）に囲まれ、ここに血液出口（e）が連通した下流室（B）とが形成され、血液の入口、出口がフィルター要素および出口側シート状フレームによって隔てられた血液処理フィルターが形成されている。

なお図2においては、分かりやすくするために、第一シール区域および第二シール区域においてそれぞれのシート等は離間して示したが、実際にはこれらの要素相互は溶着一体化されているものである。

また、図2には、血液入口及び出口を第二シール区域に取り付ける例を示したが、フレーム溶着型の血液処理フィルターであっても血液入口及び出口は、図1と同様に可撓性容器に直接取り付けても良い。

図3は、図1および図2のような血液処理フィルターの第一シール区域から試験片を切り出したときの断面を示す模式図の一例である。入口側容器またはシート状フレーム材料のみからなる層（p）、入口側容器またはシート状フレーム材料とフィルター要素材料とが混在している入口側複合材層（q）、フィルター要素材料のみからなる層（r）、出口側容器またはシート状フレーム材料とフィルター要素材料とが混在している出口側複合材料層（s）、

て処理後血液回収バッグに回収される。血液処理の最中には、上記重力の作用により血液処理フィルター (m) の入口側が風船状に膨らんだ状態となった。

やがて、処理前血液貯流バッグの血液が空となるが、この時点では、圧力の作用により膨らんだ血液処理フィルター (m) の中に血液が残存している。この残存している血液は重力の作用により処理後血液回収バッグに回収される。この処理前血液貯流バッグが空になってから、処理後血液回収バッグの重量増加が止まり血液処理フィルター (m) の中に残存している血液の回収が終了するまでを回収時間とする。

回収が終了した後、出口側導管に取り付けられた Y 字管と血液処理フィルター (m) の間を鉗子で閉じ、処理後血液回収バッグをスクイーピングしながらバイパス導管を閉じていた鉗子を開放して処理後血液回収バッグの空気を処理前血液貯流バッグへ押し上げ、処理後血液回収バッグの空気を全て出したところで再びバイパス導管を鉗子で閉じた。その後、出口側導管に取り付けられた Y 字管と血液処理フィルター (m) の間の鉗子を開放し、システムを静置すると、処理前血液貯流バッグへ押し上げられた空気が流れ込んでエアリンスが開始され、入口側導管の中の血液及び第一フィルター要素 (j) に含浸している血液に相当する分の体積だけ、処理後血液回収バッグ中の血液量が増す。エアリンスの後に血液処理フィルター (m) 及び導管に残存する血液量を、処理前血液量と処理後血液量の差として求め、これを、血液ロス量とする。

(2) 容器強度の測定

第一のシール区域を横切るように、カッターで二カ所(長さ約 20 mm)に切れ目を入れた。第一のシール区域の内側、即ち有効濾過部に 30 mm 程度入った部分に、第一のシール区域と平行に切れ目を入れて試験片を切り出し、かみそり刃を用い、第一のシール区域切断面の凹凸を削り表面の平滑を出し、第一のシール区域の長さを 3 点ノギスで測定し、その平均値を第一のシール区域の長さとした。

その際、容器溶着型血液処理フィルターでは、有効濾過部側の容器及びフ

シート状フレイムを用いたフレイム溶着型のフィルターに関するバースト試験は、フィルター要素が目詰まりした状態を擬似的におこすため、フィルター要素の入口側のシート状フレイムにシート状フレイムと同一材質のフィルムを貼り付けてこのバースト試験を行った。

[実施例 1]

第二のシール区域の外側の寸法よりも、縦、横ともに 20 mm 大きく切断し、血液の入口、出口を接着する部分に該入口、出口の内径と同等以上の直径を有する孔を空けた厚み 0.037 cm の可撓性のポリ塩化ビニル樹脂製シートを準備した。また、導管の外径とフィットする内径を有する、射出成形により成形されたポリ塩化ビニル樹脂製の血液の入口用部品及び出口用部品を準備した。前記ポリ塩化ビニル樹脂製シートの孔に前記入口用及び出口用部品をそれぞれ高周波溶着して、図 1 に示すような、血液の入口 (a) の付いた入口側の可撓性容器 (b)、及び、血液の出口 (e) の付いた出口側の可撓性容器 (d) を作製した。

フィルター要素 (c) としては、以下に記すポリエステル製不織布を積層して用いた。第一のフィルター要素 (j) として、平均繊維径が $12 \mu\text{m}$ 、目付が 30 g/m^2 の不織布 (1) を 4 枚、第二のフィルター要素 (k) として、平均繊維径 $1.7 \mu\text{m}$ 、目付が 66 g/m^2 の不織布 (2) を 1 枚、平均繊維径 $1.2 \mu\text{m}$ 、目付が 40 g/m^2 の不織布 (3) を 25 枚、不織布 (2) と同一の不織布 1 枚の合計 27 枚を、そして、第三のフィルター要素 (l) として、厚み 1 cm に換算した時の通気度が $4.5 \text{ cc/cm}^2/\text{秒}$ であり 1 枚の厚み 0.019 cm の不織布を 4 枚積層して厚み 0.114 cm としたものを、この順に積層した。以上のようにして作製した、三種のフィルター要素からなる積層物を $91 \text{ mm} \times 74 \text{ mm}$ (長方形) に切断しフィルター要素 (c) とした。これらの可撓性容器 (b、d) とフィルター要素 (c) とを、入口側可撓性容器 (b)、フィルター要素 (c)、出口側可撓性容器 (d) の順に重ね合わせ、濾過部寸法が $75 \text{ mm} \times 58 \text{ mm}$ 、第一のシール区域の幅 (f) が 3 mm となるように高周波溶着法を用いて第一のシール区域を形成させた。第一の

び剥離強度を測定した。結果を表1に示す。

[実施例 6]

第三のフィルター要素として、厚み1 cmに換算した時の通気度が3.8cc/cm²/秒であり1枚の厚み0.021cmの不織布を5枚積層して厚み0.105cmとしたこと以外は、実施例1と同じ方法でフィルターを作製し回収時間、血液ロス量及び剥離強度を測定した。結果を表1に示す。

[実施例 7]

第三のフィルター要素として、厚み1 cmに換算した時の通気度が8.8cc/cm²/秒であり1枚の厚み0.023cmの不織布を2枚積層して厚み0.046cmとしたこと以外は、実施例1と同じ方法でフィルターを作製し回収時間、血液ロス量及び剥離強度を測定した。結果を表1に示す。

[実施例 8]

第三のフィルター要素として、厚み1 cmに換算した時の通気度が8.8cc/cm²/秒であり1枚の厚み0.023cmの不織布を5枚積層して厚み0.116cmとしたこと以外は、実施例1と同じ方法でフィルターを作製し回収時間、血液ロス量及び剥離強度を測定した。結果を表1に示す。

[実施例 9]

第三のフィルター要素として、厚み1 cmに換算した時の通気度が8.8cc/cm²/秒であり1枚の厚み0.023cmの不織布を8枚積層して厚み0.185cmとしたこと以外は、実施例1と同じ方法でフィルターを作製し回収時間、血液ロス量及び剥離強度を測定した。結果を表1に示す。

[実施例 10]

第三のフィルター要素として、厚み1 cmに換算した時の通気度が9.6cc/cm²/秒であり1枚の厚み0.053cmの不織布を2枚積層して厚み0.106cmとしたこと以外は、実施例1と同じ方法でフィルターを作製し回収時間、血液ロス量及び剥離強度を測定した。結果を表1に示す。

[実施例 11]

第三のフィルター要素として、厚み1 cmに換算した時の通気度が8.4cc/cm²/秒であり1枚の厚み0.009cmのポリエステル製スクリーンを10枚積層して厚

様に第二のシール区域を高周波溶着法により形成し、第二のシール区域の外側に出ている容器材料及びシート状フレーム材料を切り外した。結果を表1に示す。

表 1

| | 実1 | 実2 | 実3 | 実4 | 実5 | 実6 | 実7 | 実8 |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 第三要素の通気度 (cc/cm ² /秒) | 4.5 | 4.5 | 4.5 | 4.5 | 3.2 | 3.8 | 8.8 | 8.8 |
| 第三要素の厚み(cm) | 0.114 | 0.057 | 0.171 | 0.228 | 0.088 | 0.105 | 0.046 | 0.116 |
| 回収時間(min) | 4.7 | 8.1 | 5.4 | 5.6 | 6.7 | 6.3 | 6.9 | 5.7 |
| 血液ロス量(ml) | 27.3 | 25.8 | 28.1 | 28.9 | 26.0 | 27.1 | 26.9 | 28.3 |
| 剥離強度(N/mm) | 3.2 | 3.0 | 3.1 | 2.9 | 2.2 | 2.2 | 2.5 | 2.7 |

| | 実9 | 実10 | 実11 | 実12 | 実13 | 実14 | 実15 |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 第三要素の通気度 (cc/cm ² /秒) | 8.8 | 9.6 | 8.4 | 28.8 | 36.5 | 36.5 | 4.5 |
| 第三要素の厚み(cm) | 0.185 | 0.106 | 0.090 | 0.120 | 0.114 | 0.190 | 0.114 |
| 回収時間(min) | 4.9 | 5.4 | 6.7 | 5.5 | 5.3 | 5.2 | 4.8 |
| 血液ロス量(ml) | 29.7 | 28.3 | 27.9 | 28.0 | 28.4 | 28.6 | 27.4 |
| 剥離強度(N/mm) | 2.6 | 2.0 | 2.6 | 1.8 | 2.4 | 2.2 | 3.2 |

〔比較例1〕

第三のフィルター要素を用いなかったこと以外は、実施例1と同じ方法でフィルターを作製し回収時間、血液ロス量及び剥離強度を測定した。結果を表2に示す。

〔比較例2〕

第三のフィルター要素として、厚み1cmに換算した時の通気度が4.5cc/cm²/秒であり1枚の厚み0.019cmの不織布を1枚積層したこと以外は、実施例1と同じ方法でフィルターを作製し回収時間、血液ロス量及び剥離強度を測定した。結果を表2に示す。

〔比較例3〕

[比較例 9]

第三のフィルター要素として、厚み 1 cm に換算した時の通気度が 0.038cc/cm²/秒であり 1 枚の厚み 0.042cm の不織布を 2 枚積層して厚み 0.042cm としたこと以外は、実施例 1 と同じ方法でフィルターを作製し回収時間、血液ロス量及び剥離強度を測定した。結果を表 2 に示す。

[比較例 10]

第三のフィルター要素として、厚み 1 cm に換算した時の通気度が 0.038cc/cm²/秒であり 1 枚の厚み 0.042cm の不織布を 3 枚積層して厚み 0.126cm としたこと以外は、実施例 1 と同じ方法でフィルターを作製し回収時間、血液ロス量及び剥離強度を測定した。結果を表 2 に示す。

[比較例 11]

第三のフィルター要素の代わりに、厚み 1 cm に換算した時の通気度が 0.038cc/cm²/秒であり 1 枚の厚み 0.042cm の不織布を 5 枚積層して厚み 0.208cm としたこと以外は、実施例 1 と同じ方法でフィルターを作製し回収時間、血液ロス量及び剥離強度を測定した。結果を表 2 に示す。

[比較例 12]

第三のフィルター要素の代わりに、開孔部の一辺が 2.8mm、繊維径が 500 μ m、開孔率 77% のポリオレフィン製スクリーンを 1 枚積層して厚み 0.090cm としたこと以外は、実施例 1 と同じ方法でフィルターを作製し回収時間、血液ロス量及び剥離強度を測定した。

当該スクリーンの厚み 1cm に換算した時の通気度を測定しようとしたが、当該値が大きすぎて測定出来なかった。当該通気度は積層枚数及び試験片の測定面積から推定する時、少なくとも 100 cc/cm²/秒以上の値になるものと考えられた。結果を表 2 に示す。

とを、図1に示すように重ね合わせ、第一のシール区域(f)が3mmとなるように高周波溶着法により溶着した。試験上の手間を軽減するため、第二のシール区域はあえて形成させなかった。この様にして作成したフィルター15個を3群に分け、複合材料層の厚み、剥離強度、破裂時間を各5個ずつ測定した。5個の結果の平均を表3に示す。

[実施例17]

第三フィルター要素として不織布(1)を2枚用いた以外は実施例1と同様の方法でフィルターを作成し、実施例16と同じ試験を行った。5個の平均値を表3に示す。なお、第三フィルター要素の厚み1cmに換算した時の通気度は $4.5\text{cc}/\text{cm}^2/\text{秒}$ であり、厚みは0.038cmである。

[実施例18]

第三フィルター要素として不織布(1)を4枚用いた以外は実施例1と同様の方法でフィルターを作成し、実施例16と同じ試験を行った。5個の平均値を表3に示す。なお、第三フィルター要素の厚み1cmに換算した時の通気度は $4.5\text{cc}/\text{cm}^2/\text{秒}$ であり、厚みは0.076cmである。

[実施例19]

第三フィルター要素として不織布(1)を6枚用いた以外は実施例1と同様の方法でフィルターを作成し、実施例16と同じ試験を行った。5個の平均値を表3に示す。なお、第三フィルター要素の厚み1cmに換算した時の通気度は $4.5\text{cc}/\text{cm}^2/\text{秒}$ であり、厚みは0.114cmである。

[実施例20]

第三フィルター要素として不織布(1)を8枚用いた以外は実施例16と同様の方法でフィルターを作成し、実施例1と同じ試験を行った。5個の平均値を表3に示す。なお、第三フィルター要素の厚み1cmに換算した時の通気度は $4.5\text{cc}/\text{cm}^2/\text{秒}$ であり、厚みは0.0152cmである。

[実施例21]

第三フィルター要素として不織布(1)を4枚用い、第二のフィルター要素のうち不織布(3)を32枚にしたこと以外は実施例16と同様の方法でフィルターを作成して、実施例1と同じ試験を行った。5個の平均値を表3に示

複合材料層の厚みが0.1 mm以下になるように高周波溶着条件を選んだ。これらの点以外は実施例1と同様の方法でフィルターを作成して、実施例1と同じ試験を行った。5個の平均値を表4に示す。

[比較例14]

市販のフレーム溶着型フィルターを入手し、複合材料層の厚み、剥離破壊強さ、破裂時間を測定した。本フィルターは、図2に示すように入口側、出口側の双方にシート状フレームが配置され、このうち出口側シート状フレームのみが容器と接合されて第二シール区域が形成されたものであるが、第二シール区域を形成する出口側シート状フレームの複合材料層が0.15 mmに満たないものであった。測定方法の項で説明したように、剥離破壊強さ、破裂時間の測定に先立って、シート状フレームには、該フレームと同一の素材である軟質ポリ塩化ビニル製シートを貼り付けて、これらの試験が行えるようにした。結果を表4に示す。

表 4

| | 比較例 13 | 比較例 14 |
|---------------------|-----------|-----------|
| 入口側複合材料相の厚み (mm) | 0.243 | 0.250 |
| 出口側複合材料相の厚み (mm) | 0.004 | 0.132 |
| 剥離破壊強さ (N/mm) | 1.57 | 0.77 |
| 破裂時間 (秒) | 8 | 10 |

[産業上の利用の可能性]

以上のとおり、本発明により、第三のフィルター要素の通気度と厚みを選択することで、濾過時に生ずる入口側の陽圧や、出口側の陰圧によってフィルター要素が出口側容器に密着しても、血液の流れが阻害される恐れのない可撓性血液処理フィルターを提供することができた。また、本発明では、厚みが0.15～0.4 mmの複合材料層を形成することによって、耐圧性、耐剥離性に優れ、濾過時の圧力や遠心操作時のストレスに対して十分な強度を持つ可撓性血液処理フィルターを提供することができた。

フレームとが接合された第一のシール区域と、第一のシール区域の外側全局に渡って入口側可撓性容器、少なくとも1枚のシート状フレーム、及び出口側可撓性容器が一体化されて形成された第二のシール区域を有する請求項4記載の血液処理フィルター。

6. 血液の入口と出口とを有する可撓性容器と、血液から好ましくない成分を除去するためのシート状フィルター要素とからなり、血液の入口と出口とがフィルター要素によって隔てられている血液処理フィルターにおいて、シート状フィルター要素の周縁部近傍全局と可撓性容器とが一体化されて形成されたシール区域を有し、シール区域の断面は、血液の入口側から出口側にかけて、入口側可撓性容器材料のみからなる層、入口側可撓性容器材料とフィルター要素材料とが混在している入口側複合材料層、フィルター要素材料のみからなる層、出口側可撓性容器材料とフィルター要素材料とが混在している出口側複合材料層、出口側可撓性容器材料のみからなる層の、少なくとも5層からなり、入口側複合材料層、出口側複合材料層の厚みが、いずれも0.15～0.4mmであることを特徴とする血液処理フィルター。

7. シート状フィルター要素の周縁部近傍全局と可撓性容器とが一体化されて形成された第一のシール区域と、第一のシール区域の外側全局に渡って入口側可撓性容器と出口側可棟性容器とが一体化されて形成された第二のシール区域と、第一のシール区域と第二のシール区域との間に非シール区域とを有する請求項6記載の血液処理フィルター。

8. 血液の入口と出口とを有する可撓性容器と、血液から好ましくない成分を除去するためのシート状フィルター要素と、可撓性容器とシート状フィルター要素との間に配置された少なくとも1枚の可撓性のシート状フレームとからなり、血液の入口と出口がフィルター要素および少なくとも1枚のシート状フレームによって隔てられている血液処理フィルターにおいて、シート状フィルター要素の周縁部近傍全局と少なくとも1枚のシート状フレームとが接合された第一のシール区域と、第一のシール区域の外側全局に渡って入口側可撓性容器、少なくとも1枚のシート状フレーム、および出口側可撓性容器が一体化されて形成された第二のシール区域とを有し、第一シール区域の断

請求項1～16のいずれかに記載の血液処理フィルター。

18. 可撓性容器が軟質ポリ塩化ビニルからなる請求項1～17のいずれかに記載の血液処理フィルター。

19. 入口、出口が軟質ポリ塩化ビニルからなる請求項1～18のいずれかに記載の血液処理フィルター。

20. 可撓性容器がポリオレフィンからなる請求項1～17のいずれかに記載の血液処理フィルター。

21. 入口、出口がポリオレフィンからなる請求項1～17、及び請求項20のいずれかに記載の血液処理フィルター。

図 1

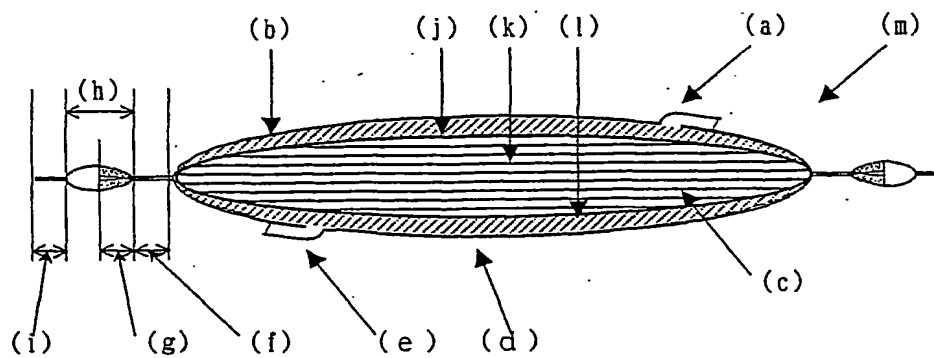


図 2

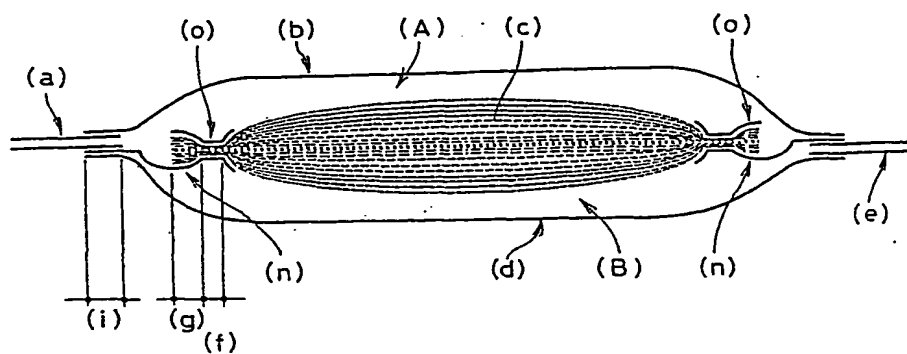
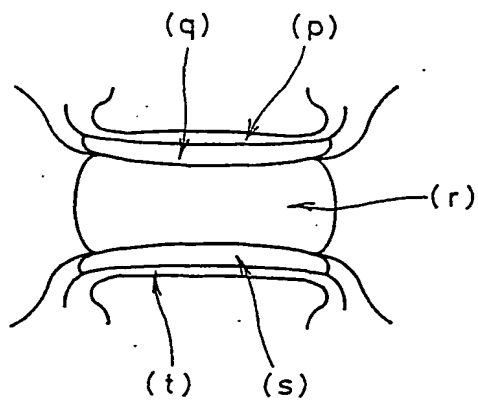


図 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05964

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61M 1/34, A61J 1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61M 1/34, A61J 1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

| | | | |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho | 1922-1996 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2001 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2001 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2001 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | JP 11-216179 A (Terumo Corporation), 10 August, 1999 (10.08.99), Full text; Figs. 1 to 16 (Family: none) | 1-21 |
| EA | JP 2001-161812 A (Asahi Medical K.K.), 19 June, 2001 (19.06.01), Full text; Figs. 1 to 4 (Family: none) | 1-21 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 October, 2001 (01.10.01)Date of mailing of the international search report
16 October, 2001 (16.10.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61M 1/34, A61J 1/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61M 1/34, A61J 1/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

| | |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2001年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2001年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2001年 |

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A | JP 11-216179 A (テルモ株式会社) 10. 8月. 1999 (10. 08. 99) 全文、第1-16図 (ファミリー無し) | 1-21 |
| EA | JP 2001-161812 A (旭メディカル株式会社) 19. 6月. 2001 (19. 06. 01) 全文、第1-4図 (ファミリー無し) | 1-21 |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 10. 01

国際調査報告の発送日

16.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

生越 由美

3E 8208

電話番号 03-3581-1101 内線 3346